

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-176004

(43)Date of publication of application : 08.07.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/195
A61K 31/19
A61K 31/66
A61K 35/78

(21)Application number : 08-330682

(71)Applicant : SIGMA TAU IND FARMACEUT
RIUNITE SPA

(22)Date of filing : 11.12.1996

(72)Inventor : CAVAZZA CLAUDIO

(30)Priority

Priority number : 95RM 824 Priority date : 15.12.1995 Priority country : IT

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING L-CARNITINE OR ALKANOYL L-CARNITINE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DISEASE CAUSED BY DISORDER OF LIPID METABOLISM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pharmaceutical composition containing a specific L- carnitine compound and a hydroxybarboxylic acid and useful for the treatment of cardiovascular disorder, atherosclerosis, hyperlipemia and obesity caused by lipid metabolism disorder, the control of appetite and the treatment of anorexia.

SOLUTION: This composition contains an excipient and (A) L-carnitine or an alkanoyl-L-carnitine having a 2-8C (branched)alkanoyl, especially a 2-6C (branched)alkanoyl as the alkanoyl group [e.g., acetyl, propionyl, butyryl or (iso)valeryl] or its salt and (B) a hydroxycitric acid or its derivative (e.g. its calcium salt, ester or an extract of fruit of garcia, Malabar tamarind, etc.) or pantothenic acid or its derivative (e.g., 4'-phosphopantothenate, 4'-phosphopantothenylcysteine, 4'-phosphopantotheine, pantotheine or pantethine).

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] They are L-carnitine or alkanoyl as an active principle. L-carnitine (an alkanoyl radical) The cardiovascular system and blood vessel plug which contain those salts permitted in pharmacology and a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives with an excipient permissible in pharmacology or it is 2-8, the straight chain which has a 2-6 carbon atom preferably, or a branched chain, atheroma hardenability, The physic constituent in which taking orally, parenteral, the rectum, or dermal administration for the anorexia for the treatment of a hyperlipidemia nature failure and obesity is possible.

[Claim 2] The constituent according to claim 1 chosen from the group which an alkanoyl radical becomes from acetyl, a propionyl, the butyryl, valeryl, and iso valeryl.

[Claim 3] The constituent of claims 1 or 2 whose hydroxy citric-acid derivative is the salt or ester, a natural object containing it, or an extract.

[Claim 4] The constituent according to claim 1 or 2 which is what is chosen from the group which a pantothenic acid derivative becomes from 4'-phospho punt TENETO, 4' - phospho punt thenyl cysteine and 4'-phospho pantotheine, pantotheine, and pantethine.

[Claim 5] The compound according to claim 3 whose hydroxy citric-acid derivative is hydroxy calcium citrate.

[Claim 6] The constituent according to claim 3 whose extract is a gal senior (Garcinia) (GARUSHINIA KAMBOJIA (Garcinia cambodia), Garcinia atroviridis (Garcinia atroviridis), gal senior Indica (Garcinia indica), gal senior citrin (Garcinia citrin)), a MARABA tamarind (Malabar Tamarind), or an extract from the fruits of GORIKAPURI (Gorikapuli).

[Claim 7] A hydroxy citric acid or the derivative and L-carnitine, alkanoyl L-carnitine or its weight ratio of a salt permitted in pharmacology is from 1:1 to 1:100, and they are pantothenic acid or the derivative and L-carnitine, and alkanoyl. Constituent given in either of claims 1-6 whose weight ratio with L-carnitine or its salt permitted in pharmacology is 10:1 to 1:100.

[Claim 8] A constituent given in either of claims 1-7 which contains further a vitamin, mineral salt, an anti-oxidant, and a vegetable fiber.

[Claim 9] A constituent given in either of claims 1-8 of the gestalt of the solid-state as the tablet, the capsule, the granulation, powder, or vial for taking orally, parenteral, the rectum, or partial administration, a semisolid, a liquid, a half-liquid, powder, granulation, or liposome.

[Claim 10] L-carnitine or alkanoyl Use which had consistency for the anorexia for the treatment of the cardiovascular system of L-carnitines (an alkanoyl radical is 2-8, the straight chain which has a 2-6 carbon atom preferably, or a branched chain) or these salts that are permitted in pharmacology, a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives, a blood vessel plug, atheroma hardenability, a hyperlipidemia nature failure, and obesity.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention is L-carnitine and alkanoyl. The lipid metabolism failure which combined L-carnitines and those salts permitted in pharmacology, a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives ("those derivatives" also include the natural object and extract containing them) is brought for example, related with the new therapy-use for the control of appetite for the treatment of a cardiovascular system failure, atherosclerosis, hyperlipidemia, and obesity, and decline.

[0002]

[Elements of the Invention] According to the largest mode, this invention is L-carnitine or alkanoyl. It is related with the use by which L-carnitine, these salts permitted in pharmacology and a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives were adjusted. "Adjusted use" of said compound is L-carnitine or alkanoyl. All of the coadministration as an active ingredient of L-carnitine, those salts permitted in pharmacology and a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives, i.e., administration of the combination pharmaceutical preparation with which administration of coincidence also contains the above-mentioned active ingredient substantially and which added the suitable excipient when required, are meant equally.

[0003] This invention is L-carnitine or alkanoyl as an active ingredient. It is related also with the physic constituent containing L-carnitines or those salts that are permitted in pharmacology and a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives in which suitable taking orally for the treatment of the above-mentioned disease which it reaches [taking orally] and makes appetite control and decline, parenteral, the rectum, or dermal administration is possible. A desirable hydroxy citric-acid derivative is the salt which is explained further in full detail below or ester, a natural object containing them, or an extract. When the publication of this application specification serves as a "hydroxy citric acid" for simplicity, meaning a natural generating compound, i.e., "(-)-threo-hydroxycitric acid, should be understood.

[0004] A desirable pantothenic acid derivative contains 4'-phospho punt TENETO, 4' - phospho punt thenyl cysteine and 4'-phospho pantotheine, pantotheine, and pantethine. Especially pantethine is desirable.

[0005] A hydroxy citric acid and its derivative are a gal senior (GARUSHINIA KAMBOJIA). The fruits, the MARABA tamarind, or GORIKAPURI (Lewis, Y.L., Neelakantan S., Phyto-chemistry 4, 619, 1965) of Garcinia atroviridis, gal senior Indica, and gal senior citrin, The extract from the natural object which contains a hydroxy citric acid like the fruits of (Streenivasan A., Vankataraman R., Current Science 4, 151, and 1959) by high concentration, Or it may generate as an extract of other natural objects containing them. The salt of a desirable hydroxy citric acid is hydroxy calcium citrate. [0006]

Alkanoyl effective in new therapy-use of this invention The alkanoyl radical of L-carnitine is a 2-8 carbon atom, the straight chain which has a 2-6 carbon atom preferably, or a branched chain. They are acetyl, a propionyl, the butyryl, valeryl, and iso valeryl especially preferably. It is L-carnitine.

[0007] L-carnitine or alkanoyl In addition to the inner salt, or the salt permitted like pharmacology of L-carnitine is not desirable, it contains a salt with the acid which does not cause a side effect. The gestalt of the acid addition salt permitted in pharmacology is common knowledge at the expert of pharmaceutical sciences and a medicine manufacture technique.

[0008] The suitable un-restrictive example of a salt contains chloride, a star's picture, OROTETO, acid aspartate, acid SHITORETO, acid phosphate, acid fumarate, lactate, maleate, acid maleate, an acid OKISA rate, acid sulfate, glucose phosphate, a tart rate, and an acid tart rate salt.

[0009]

[Description of the Prior Art] The conventional therapy-use of L-carnitine is already known. For example, L-carnitine is used for acute and chronic myocardial ischemia, angina pectoris, arrhythmia, a cardiac insufficiency, and a peripheral vessel failure in the cardiovascular system field.

[0010] About the kidney, since it corresponds to inducement of myasthenia and a muscle cramp, the patient of chronic uremia set as the object of periodical hemodialysis is medicated with L-carnitine.

[0011] Furthermore, U.S. Pat. No. 3,810,994 (Ethyl Corporation) has indicated the therapy-use for the therapy of obesity of the physic constituent of L-carnitine, its salt, or ester.

[0012] U.S. Pat. No. 4,255,449 (Cavazza) and U.S. Pat. No. 4,268,524 (Cavazza) are L-carnitine and alkanoyl. The use for normalizing the abnormality ratio between the low-density lipoprotein (LDL) + very low-density lipoprotein (VLDL) which is the etiologic agent of various cardiovascular disturbance of L-carnitine, and a high-density lipoprotein is indicated.

[0013] Like known, L-carnitine bears inhibition of the are recording, and supply (Bremer Y., TIBS 2, 207, 1977) of energy required for a cell by accommodation mitochondrion outside of inner CoA via beta oxidization of a fatty acid.

[0014] A carnitine pool not only adjusts the biological oxidation of the fatty acid in a mitochondrion, but checks formation of a triglyceride (Bieber L.L., J.Biol.Chem.254, 8163, 1979-ande D.V.,

Proc.Nat.Acad.Sci.USA 72, 883, 1975). [0015] The hydroxy citric acid is known as current and a metabolic turnover factor in a certain case. In large quantities, among the vegetation used as food, it exists in the fruits of a MARABA tamarind and various gal senior kinds, and the extract and isolation actually enable especially biochemistry into which this matter developed, and pharmacology-research. The latest data clarify such importance as a modifier of composition of cholesterol and a fatty acid (Hamilton Y.G., Lipids 12, 1, 1976).

[0016] A hydroxy citric acid can check the activity of the ATP-SHITORATO lyase which is the enzyme which carries out the catalyst of the conversion out of the mitochondrion to the oxo-acetic acid and acetyl coenzyme A of a citric acid.

[0017] The importance of the enzyme originates in the capacity to maintain a coenzyme A pool required for a lipid and cholesterol composition. The enzyme reaction in which a catalyst is carried out by the SHITORATO lyase led to composition of cholesterol and a fatty acid from a carbohydrate It is prevented by the hydroxy citric acid. It with reduction of lipid composition A lot of are recording of the carbohydrate in the form of the glycogen in liver It leads (). [Berkbout T.A.,] [Biochem.] J.48, 6, and 1990;Triscari Y., Sullivan A.C., Lipids 12, 357, 1976;Watson Y.A., Fang M., Arch.Biochem.Biophys.135, 209, 1969.

[0018] Therefore, :one [to which both L-carnitine and a hydroxy citric acid can act on lipid metabolism by different device] L-carnitine promotes oxidation of a fatty acid, and the use in a mitochondrion. Are recording of a triglyceride is prevented. Another side, A hydroxy citric acid the actual composition It prevents (Lowenstein Y.M., J.Biol.Chem.246, 629, 1971;Hood R.L., and Comp.Biochemical Physiol.81B, 667, 1985).

[0019] However, we are very much surprised and what was proved without expecting is the synergistic effect which can be acquired in energy metabolism and lipid metabolism by combining these two compounds or carrying out adjustment administration of them.

[0020] The unexpected synergistic effects acquired by adjustment use of L-carnitine or its derivative and a hydroxy citric acid, pantothenic acid, or those derivatives are many researches, and it is proved to extent which comes to be suggested that it can actually be used in favor of promotion of removal of the lipid from an organization and cholesterol for the treatment of a cardiovascular system disease, abnormality formation of a fat, and prevention of are recording of this combination.

[0021] The research being done till today shows certification with so effective adjustment use of two compounds that it is surprised at inhibition of formation of infiltration, cholesterol, and a triglyceride in formation and its organization of atherosclerosis. the anti-cholesteremia (anticholesterolaemic) and high lipid non-***** (antidyslipidaemic) operation guided with this combination -- in addition, reduction of appetite and reduction of food consumption, and the continuing loss weight also clarified this research.

[0022] Therefore, this new physic constituent is applicable to prevention and treatment of all the diseases relevant to the high-concentration cholesterol and the high-concentration lipid under organization like atherosclerosis, hypercholesterolemia, and a cardiovascular system disease, and the treatment of obesity.

[0023] Although it is as a result of the standpoint of the proof of the surprising synergistic effect which can be acquired with L-carnitine, one and the hydroxy citric acid of the derivative, or one combination

of the derivative to the clearest research, a toxicology-result is reported below. These data that are inquiring and are reported prove important practical application of the pharmaceutical sciences for prevention of many diseases relevant to promotion of the activity which can be acquired with this new constituent and which is not expected, and a lipid metabolism failure like atherosclerosis, hypercholesterolemia, obesity, and a cardiovascular system disease moreover, or a therapy, eating and drinking, and this activity origin in the nutrition field. [0024] The good resistance of this new constituent is proved by the trial which prescribed toxic L-carnitine, its derivative and hydroxy calcium citrate, or the extract (roughly 30% hydroxy citric-acid concentration) of GARUSHINIA KAMBOJIA for the patient with the high-concentration 1-time dose, and performed it. the clear toxic indication about administration of a versatility's to which constituent's of this invention can actually take high-dose hydroxy calcium citrate (up to 1 g/kg) or Garcinia Cambogi AHIDOROKISHI citric-acid extract's (2 g/kg's) for high-dose L-carnitine or its derivative (1 g/kg's) existence gestalt -- nothing -- taking orally -- Wistar rats -- a medicine can be prescribed for the patient . The good resistance of this constituent is established again by prolonged internal use of the product together with the food for continuation three months in both male Wistar rats and a mouse.

[0025] The male Wistar rats of trial about two-month ** in an experimental obesity rat were made to eat fat original food (50% glucose, 20% casein, 4% cellulose, 5% salt mixture, 1% hazelnut oil, 18% starch, 1% vitamin mixture). One of them is the group who works as contrast, and it sets this food in other groups. They are hydroxy calcium citrate (1%-2%), Garcinia Cambogi extract (2%-4%), L-carnitine (2%-4%), or acetyl about food. L-carnitine or propionyl The tales doses of L-carnitine are made to be eaten together. Or a different group's rat made to be eaten with the various combination of the tales doses of these products was made to eat between 15 days of continuation. As compared with the last of the treatment for 15 days, the increment in weight, a blood serum triglyceride, and an epididymis fat was measured for food consumption by processing rat pair contrast.

[0026] The substantial decrease of daily food consumption was detected for 15 days of the treatment of food consumption result fat original food in the animal with which it dealt with hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract. On the other hand, they are L-carnitine and a propionyl. The rat with which it dealt by L-carnitine or acetyl L-carnitine was changeless as compared with contrast. however, reduction of food consumption -- hydroxy calcium citrate +L-carnitine and acetyl L-carnitine - - and -- especially -- propionyl what was detected in the group who processed in combination with L-carnitine by the rat processed with hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract -- even comparing -- it was the most significant.

[0027] In on the other hand most high-concentration hydroxy calcium citrate, it decreased from the first value of 18.8g to 15.1g after treatment on the 15th, and the corresponding values in a low dose were 19.2g and 17.1g.

[0028] L-carnitine, acetyl L-carnitine and propionyl Change which was detected by L-carnitine and which is not significant becomes more significant even when these products are combined with the low dose of hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract.

[0029] Hydroxy calcium citrate and propionyl In the animal processed in a low-concentration combination of L carnitine, this draws reduction of the food consumption to 13.2g from 18.4g, therefore proves the effectiveness of the effectiveness in reduction of food intake. Similarly, it limits more and the rate of effectiveness is observed by the data of various carnitines and the combination of a GARUSHINIA KAMBOJIA extract (Table 1).

[0030] By administration of hydroxy calcium citrate, weight result weight increase decreases again depending on a dose. In these trials, although a significant change is not detected in a carnitine independent, when carnitine is combined with hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract, a very significant change is observed. In the animal group who processed in the combination of hydroxy calcium citrate + carnitine, the reduction in weight increase is obtained by hydroxy calcium citrate independent administration of the highest dose, and reliance is also still larger (Table 2).

[0031] The effective synergistic effect of a blood serum triglyceride and epididymis fat result carnitine, hydroxy calcium citrate, or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract is clearly proved by the result related

with the blood serum triglyceride and epididymis ***** in a rat of lipid original food. The powerful effectiveness in reduction of both parameters has actually observed after the processing for 15 days into the group of an animal who took a measure in the combination of carnitine + hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract. The most effective thing in carnitine is a propionyl. It is L-carnitine, and when it combines with hydroxy calcium citrate, both a blood serum triglyceride and an epididymis lipid are actually maintained on normal level (Table 3).

[0032] the experimental hypertriglyceridemia -- L.A.V. Carlson (J.Atheroscler.Res.8, 667, 1968; Atherosclerosis 16, 349, 1972) made the male Wistar-rats blood serum triglyceride rise induce with the means of internal use of a fructose in a trial of these according to the approach of a publication. It dealt with the rat divided into the group in the various combination of these products for five days before administration of fructose 3g together with L-carnitine of a different dosage, its derivative, hydroxy calcium citrate, or GARUSHINIA KAMBOJIA.

[0033] Subsequently, administration of these products was repeated 2 hours before fructose administration and 5 hours after, and all the animals were killed. Subsequently, triglyceride assay was performed according to the approach of R.K. Donabedian (Clin.Chem.20, 632, 1974). The result obtained by these trials proves decreasing by administration of hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract on the other hand, although the fructose-induction hypertriglyceridemia does not change with administration of carnitine. However, the hypertriglyceridemia reduction effectiveness is intentionally increased and promoted, when hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract is combined with carnitine. A facilitatory effect is a propionyl although it sees by all carnitines. The case of L-carnitine is the most remarkable.

[0034] Experimental atherosclerosis trial atherosclerosis vascular lesion experimentally M. The approach of R. Malinow (Atherosclerosis 48, 105, 1983) is followed. atheroma original **** (24% casein of food, 10% cotton seed oil, 5% salt, and 60% sugar --) 1% cholesterol, vitamin D 2 200 mU/g Six weeks of continuation, It induces by making various groups' male rat eat, and it is shown that the combination of carnitine + hydroxy calcium citrate or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract can perform significant promotion of the anti-atheroma original nature effectiveness.

[0035] The dyeing reinforcement induced by Sudan IV estimated this using the score of 1 according to the thickness and severity of an abdominal aorta to 5. By the means of this evaluation, it was proved clearly that both L-carnitine and hydroxy calcium citrate, or a GARUSHINIA KAMBOJIA extract can mitigate the severity of atherosclerosis. However, generating of these lesions is substantially checked to the level of full removal in the animal group who processed in the combination of these products.

[0036] generating of an atherosclerosis lesion -- hydroxy calcium citrate and propionyl the combination of L-carnitine -- especially, it was prevented completely. In these trials, it follows and the strong synergism of carnitine and hydroxy calcium citrate is proved.

[0037] According to an approach given in experimental hypercholesterolemia trial C.R. Sirtori (Atherosclerosis 26, 78, 1977), the test result performed by the Wistar rats of the hypercholesterolemia induced by the bait checks such a significant facilitatory effect in cholesterol count reduction of hydroxy calcium citrate + carnitine again that it is surprised. It started with hypercholesterolemia induction food and L-carnitine treatment, hydroxy calcium citrate, GARUSHINIA KAMBOJIA treatment, or the treatment of the combination of these products was continued six weeks of continuation. P. Roschlan (Clin.Chem.Clin.Biochem.12, 403, 1975) evaluated the last of this period, and these assays by the blood serum of a control animal and a treatment animal according to the approach of a publication. The observed total cholesterol value showed clear reduction extent by both hydroxy calcium citrate treatment and GARUSHINIA KAMBOJIA extract treatment. The remarkable synergistic effect of these two compounds with which a normal cholesterolemia value is maintained for the animal of the combination treatment of hydroxy calcium citrate + carnitine, therefore the new constituent of this invention is especially characterized is proved. The following un-restrictive examples explain some constituents of this invention.

[0038]

[Example]

1) L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg 2 acetyl L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg three propionyls L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg 4 iso valeryl L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg 5 valeryl L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg six butyryl L-carnitine 500mg hydroxy calcium citrate 300mg 7L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) 8 acetyl L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) nine propionyl L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) 10 iso valeryl L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) 11 valeryl L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) 12 butyryl L-carnitine 500mg GARUSHINIA KAMBOJIA extract 500mg (30% hydroxy citric acid) 13L-carnitine 500mg, 300mg [of hydroxy calcium citrate], and B-carotene 12500I.V., Vitamin B2 15mg, 100mg of vitamin C, vitamin D 3200I.V. vitamin B12 1.5mcg, Folic-acid 200mcg, 10mg of vitamin E, 32mg (as FeSO₄) of iron, Manganese (as MnSO₄) 5mg, 5mg [of zinc] (as acetic acid Zn), Lynn (as Na₂HPO₄) 25mg, molybdenum 7.5mg, potassium 7.5mg, chromium 15mcg, and selenium 40mcg 14L-carnitine 1.223g pantethine 0.500g methyl-para hydroxybenzoic acid 0.015g sorbitol 1.000g saccharic acid sodium 0.060g citric acid 0.120g sodium hydroxide [..... [0039] doubled with 10ml] 0.032g cherry (bigarade) flavoring 0.050g Orange flavoring 0.010g pure water

[Table 1]

動物当たりの平均一日当たりの摂取量(g)

| | 処置前 | 15日後 |
|--|-----------|------------|
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g) | 19.2±0.65 | 17.1±0.35 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/飼100g) | 18.8±0.44 | 15.1±0.46 |
| L-カルニチン(2g/飼100g) | 17.3±0.35 | 181.1±0.50 |
| L-カルニチン(4g/飼100g) | 18.4±0.61 | 17.8±0.41 |
| アセチル L-カルニチン(2g/飼100g) | 18.6±0.39 | 18.4±0.44 |
| アセチル L-カルニチン(4g/飼100g) | 18.2±0.41 | 18.8±0.57 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/飼100g) | 17.7±0.56 | 17.1±0.38 |
| プロピオニル L-カルニチン(4g/飼100g) | 18.2±0.44 | 18.5±0.48 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 17.9±0.34 | 16.8±0.44 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ L-カルニチン(2g/飼100g) | 18.9±0.61 | 14.4±0.50 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ アセチル L-カルニチン(2g/飼100g) | 19.1±0.58 | 14.8±0.64 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ プロピオニル L-カルニチン(2g/飼100g) | 18.4±0.49 | 13.2±0.53 |
| L-カルニチン(2g/飼100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/飼100g) | 18.1±4.7 | 15.9±4.1 |
| アセチル L-カルニチン(2g/飼100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 18.8±3.9 | 16.2±4.9 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/飼100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 18.1±4.8 | 14.4±4.7 |

[0040]

[Table 2]

1.5 日処置後の体重増加

| | 最終体重増加(g) |
|---|------------|
| 対照 | 62.8 ± 3.5 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1 g/餌100 g) | 46.8 ± 4.1 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(2 g/餌100 g) | 38.9 ± 3.8 |
| L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 66.2 ± 4.9 |
| L-カルニチン(4 g/餌100 g) | 64.5 ± 5.1 |
| アセチル L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 60.4 ± 7.1 |
| アセチル L-カルニチン(4 g/餌100 g) | 60.1 ± 6.1 |
| プロピオニル L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 62.4 ± 3.9 |
| プロピオニル L-カルニチン(4 g/餌100 g) | 58.7 ± 3.7 |
| ガルシニア・カンボジア(4 g/餌100 g) | 51.4 ± 3.3 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1 g/餌100 g)+ L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 28.7 ± 4.4 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1 g/餌100 g)+ アセチル L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 31.6 ± 3.9 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1 g/餌100 g)+ プロピオニル L-カルニチン(2 g/餌100 g) | 24.4 ± 2.8 |
| L-カルニチン(2 g/餌100 g)+ガルシニア・ カンボジア(4 g/餌100 g) | 38.6 ± 3.1 |
| アセチル L-カルニチン(2 g/餌100 g)+ ガルシニア・カンボジア(4 g/餌100 g) | 36.8 ± 4.4 |
| プロピオニル L-カルニチン(2 g/餌100 g)+ ガルシニア・カンボジア(4 g/餌100 g) | 34.8 ± 6.5 |

[0041]

[Table 3]

1.5日処置後の血清トリグリセリドおよび副睾丸脂肪

| | トリグリセリド (mg/100 ml) | 副睾丸脂肪(g) |
|--|------------------------|-----------|
| 対照 | 94.68±6.6 | 4.65±0.41 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g) | 76.84±6.9 | 3.91±0.36 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/飼100g) | 73.66±7.1 | 3.32±0.39 |
| Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 92.55±7.7 | 4.21±4.1 |
| Ｌ-カルニチン(4g/飼100g) | 90.44±6.8 | 4.34±2.9 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 95.81±8.2 | 4.10±3.8 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(4g/飼100g) | 90.8±7.5 | 4.15±3.5 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 88.4±8.16 | 4.19±4.4 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(4g/飼100g) | 82.7±6.6 | 4.0±5.6 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 80.4±7.3 | 3.85±3.5 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 71.5±6.7 | 3.25±2.9 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ アセチル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 68.2±5.5 | 3.0±2.7 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/飼100g)+ プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g) | 60.5±7.4 | 2.25±2.2 |
| Ｌ-カルニチン(2g/飼100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/飼100g) | 75.4±3.1 | 3.50±3.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 72.3±4.4 | 3.25±4.3 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/飼100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/飼100g) | 70.3±5.6 | 2.95±3.8 |

[0042]

[Table 4]

実験的誘発高トリグリセリド血症試験(mg/100 ml)

| | |
|--|-----------|
| 対照 | 195.8±9.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg) | 170.6±8.5 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/Kg) | 145.5±8.5 |
| Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 190.4±9.6 |
| Ｌ-カルニチン(1g/Kg) | 190.8±8.6 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 191.2±9.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(1g/Kg) | 188.4±5.5 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 184.2±6.8 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(1g/Kg) | 180.4±7.9 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg) | 170.6±5.4 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 125.8±9.1 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ アセチル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 120.4±8.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ プロピオニル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 108±9.4 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 145.4±8.6 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ アセチル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 140.4±7.4 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ プロピオニル Ｌ-カルニチン(0.5g/Kg) | 125±8.5 |

[0043]

[Table 5]

実験的誘発高コレステロール血症における試験(全コレステロールmg/dl)

| | |
|--|------------|
| 対照 | 92.5±4.4 |
| 高コレステロール血症対照 | 270.5±10.4 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g) | 196.6±9.6 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/餌100g) | 180.5±8.1 |
| L-カルニチン(2g/餌100g) | 270.4±5.1 |
| L-カルニチン(4g/餌100g) | 260.6±4.4 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 266.7±7.7 |
| アセチル L-カルニチン(4g/餌100g) | 255.4±9.4 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 250.6±10.1 |
| プロピオニル L-カルニチン(4g/餌100g) | 235.3±9.6 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 250.7±4.7 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ L-カルニチン(2g/餌100g) | 155.8±8.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 150.5±7.1 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 110.6±6.6 |
| L-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/餌100g) | 179.6±9.6 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 165.9±8.9 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 156.5±6.8 |

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-176004

(43) 公開日 平成9年(1997)7月8日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/195 | ABN | | A 6 1 K 31/195 | ABN |
| 31/19 | ABX | | 31/19 | ABX |
| 31/66 | ADN | | 31/66 | ADN |
| 35/78 | | | 35/78 | Z |

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 8 頁)

| | | | |
|--------------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平8-330682 | (71) 出願人 | 591043248 シグマ・タウ・インドゥストリエ・ファル マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ベ ル・アチオニ SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUN ITE SOCIETA PER AZI ONI イタリア00144ローマ、ピアレ・シャケス ベアレ47番 |
| (22) 出願日 | 平成8年(1996)12月11日 | (72) 発明者 | クラウジオ・カバザ イタリア00186ローマ、ピアッツァ・カム ピテリ2番 |
| (31) 優先権主張番号 | RM95A000824 | (74) 代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |
| (32) 優先日 | 1995年12月15日 | | |
| (33) 優先権主張国 | イタリア (I T) | | |

(54) 【発明の名称】 脂質代謝障害から引き起こされる疾患の予防および処置のためのL-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチン含有医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 L-カルニチン、アルカノイル L-カルニチンおよびそれらの薬理的に許容される塩とヒドロキシシクエン酸またはパントテン酸またはそれらの誘導体を組み合わせた、脂質代謝異常がもたらす、例えば心血管系障害、血栓血症、アテローム硬化症、高脂血症および肥満の処置のための、および食欲減退のための新規治療的使用を提供すること。

【解決手段】 有効成分としてL-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチン(アルカノイル基は、2-8、好ましくは2-6炭素原子を有する直鎖または分枝鎖である)またはそれらの薬理的に許容される塩およびヒドロキシシクエン酸またはパントテン酸もしくはそれらの誘導体、および薬理的に許容可能な賦形剤を含む、心血管系障害、血栓血症、アテローム硬化症、高脂血症および肥満の処置のための、および食欲減退のための、経口、非経口、直腸または経皮投与可能な医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてL-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチン(アルカノイル基は、2-8、好ましくは2-6炭素原子を有する直鎖または分枝鎖である)またはそれらの薬理学的に許容される塩およびヒドロキシクエン酸またはパントテン酸もしくはそれらの誘導体を薬理学的に許容可能な賦形剤と共に含む、心血管系、血管塞栓、アテローム硬化性、高脂血症性障害および肥満の処置のための、および食欲減退のための、経口、非経口、直腸または経皮投与可能な医薬組成物。

【請求項2】 アルカノイル基がアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルおよびイソバレリルからなる群から選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 ヒドロキシクエン酸誘導体が、その塩またはエステル、それを含む天然産物または抽出物である、請求項1または2の組成物。

【請求項4】 パントテン酸誘導体が、4'-ホスホパントテネート、4'-ホスホパントテニルシステイン、4'-ホスホパントテイン、パントテインおよびパンテチンからなる群から選択されるものである、請求項1または2記載の組成物。

【請求項5】 ヒドロキシクエン酸誘導体が、ヒドロキシクエン酸カルシウムである、請求項3記載の化合物。

【請求項6】 抽出物が、ガルシニア(*Garcinia*) (ガルシニア・カンボジア(*Garcinia cambodia*))、ガルシニア・アトロビリディス(*Garcinia atroviridis*)、ガルシニア・インディカ(*Garcinia indica*)、ガルシニア・シトリン(*Garcinia citrin*))またはマラバー・タマリンド(Malabar Tamarind)またはゴリカプリー(*Gorikapuli*)の果実からの抽出物である、請求項3記載の組成物。

【請求項7】 ヒドロキシクエン酸またはその誘導体とL-カルニチン、アルカノイル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩の重量比が1:1から1:100の間であり、パントテン酸またはその誘導体とL-カルニチン、アルカノイル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩との重量比が10:1から1:100である、請求項1から6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 ビタミン、無機塩、抗酸化剤および植物繊維を更に含む、請求項1から7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】 経口、非経口、直腸または局所投与のための錠剤、カプセル、顆粒、粉末またはバイアルとしての、固体、半固体、液体、半液体、粉末、顆粒またはリボソームの形態の、請求項1から8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】 L-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチン(アルカノイル基は、2-8、好ましくは2-6炭素原子を有する直鎖または分枝鎖である)ま

たはこれらの薬理学的に許容される塩とヒドロキシクエン酸またはパントテン酸もしくはそれらの誘導体の、心血管系、血管塞栓、アテローム硬化性、高脂血症性障害および肥満の処置のための、および食欲減退のための、整合された使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、L-カルニチン、アルカノイル L-カルニチンおよびそれらの薬理学的に許容される塩とヒドロキシクエン酸またはパントテン酸またはそれらの誘導体(“それらの誘導体”は、それらを含む天然産物および抽出物もまた包含する)を組み合わせた、脂質代謝障害をもたらす、例えば心血管系障害、アテローム硬化症、高脂血症および肥満の処置のための、および食欲の制御および減退のための新規治療的使用に関する。

【0002】

【発明の構成】最も広い態様によると、本発明はL-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチンまたはこれらの薬理学的に許容される塩とヒドロキシクエン酸またはパントテン酸もしくはそれらの誘導体の整合された使用に関する。前記化合物の“整合された使用”は、L-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチンまたはそれらの薬理学的に許容される塩とヒドロキシクエン酸またはパントテン酸またはそれらの誘導体の活性成分としての共投与、すなわち実質的に同時の投与も、上記活性成分を含む、必要であれば好適な賦形剤を添加した組み合わせ製剤の投与のいずれも同等に意味する。

【0003】本発明は、活性成分としてL-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチンまたはそれらの薬理学的に許容される塩およびヒドロキシクエン酸またはパントテン酸またはそれらの誘導体を含む、上記の疾患の処置に好適なおよび食欲を制御および減退させる、経口、非経口、直腸または経皮投与可能な医薬組成物にも関する。好ましいヒドロキシクエン酸誘導体は、下記に更に詳述するような、その塩またはエステル、それらを含む天然産物または抽出物である。本願明細書の記載が、単純さのために“ヒドロキシクエン酸”となっている場合、天然発生化合物、すなわち“(−)-トレオヒドロキシクエン酸”を意味することは理解されるべきである。

【0004】好ましいパントテン酸誘導体は、4'-ホスホパントテネート、4'-ホスホパントテニルシステイン、4'-ホスホパントテイン、パントテインおよびパンテチンを含む。パンテチンが特に好ましい。

【0005】ヒドロキシクエン酸およびその誘導体は、ガルシニア(ガルシニア・カンボジア、ガルシニア・アトロビリディス、ガルシニア・インディカ、ガルシニア・シトリン)の果実またはマラバー・タマリンドまたはゴリカプリー(Lewis, Y. L., Neelakantan S., Phyto

-chemistry 4, 619, 1965), (Sreenivasan A., Van kataraman R., Current Science 4, 151, 1959)の果実のようなヒドロキシエン酸を高濃度で含む天然産物からの抽出物、またはそれらを含む他の天然産物の抽出物として発生し得る。好ましいヒドロキシエン酸の塩は、ヒドロキシエン酸カルシウムである。

【0006】本発明の新規治療的使用に有効なアルカノイル L-カルニチンは、アルカノイル基が2-8炭素原子、好ましくは2-6炭素原子を有する直鎖または分枝鎖であるものである。特に好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルおよびイソバレリル L-カルニチンである。

【0007】L-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチンの薬理的に許容される塩は、その内部塩に加えて、望ましくないまたは副作用を起こさない酸との塩を含む。薬理的に許容される酸付加塩の形態は、薬学および製薬技術の専門家には周知である。

【0008】好適な塩の非限定的例は、クロライド、ブロマイド、オロテート、酸アスパルテート、酸シトレート、酸ホスフェート、酸フマルレート、ラクテート、マレエート、酸マレエート、酸オキサレート、酸スルフェート、グルコースホスフェート、タルトレートおよび酸タルトレート塩を含む。

【0009】

【従来の技術】L-カルニチンの従来の治療的使用はすでに知られている。例えば、L-カルニチンは、心血管系分野では急性および慢性の心筋虚血、狭心症、不整脈および心不全症および末梢血管障害に用いられている。

【0010】腎臓に関しては、L-カルニチンは、筋無力症および筋痙攣の惹起に対応するために定期的な血液透析の対象となっている慢性尿毒症の患者に投与されている。

【0011】更に、米国特許第3,810,994号(Ethyl Corporation)は、L-カルニチンまたはその塩またはエステルの医薬組成物の、肥満の治療のための治療的利用を記載している。

【0012】米国特許第4,255,449号(Cavazza)および米国特許第4,268,524号(Cavazza)は、L-カルニチンおよびアルカノイル L-カルニチンの、種々の心血管障害の病因因子である、低密度リポタンパク質(LDL)+超低密度リポタンパク質(VLDL)と高密度リポタンパク質の間の異常比率を正常化するための使用が記載されている。

【0013】既知のように、脂肪酸のベーター酸化を経由して、L-カルニチンはその蓄積の阻止および細胞に必要なエネルギーの供給(Bremer Y., TIBS 2, 207, 1977)を、ミトコンドリア外および内C o Aの調節により担う。

【0014】カルニチンプールは、ミトコンドリア内脂肪酸の生物酸化を調節するだけでなく、トリグリセリド

の形成も阻害する(Bieber L.L., J. Biol. Chem. 254, 8163, 1979; Pande D.V., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, 883, 1975)。

【0015】ヒドロキシエン酸は、現在、ある場合の代謝因子として知られている。実際、大量に、食物として使用される植物中、特にマラバー・タマリンドおよび種々のガルシニア種の果実に存在し、その抽出および単離が、本物質の発展した生化学および薬理学的研究を可能にしている。最近のデータは、コレステロールおよび脂肪酸の合成の調節剤としてのこれらの重要性を明らかにしている(Hamilton Y. G., Lipids 12, 1, 1976)。

【0016】ヒドロキシエン酸は、クエン酸のオキソ酢酸およびアセチルコエンザイムAへのミトコンドリア外での変換を触媒する酵素である、ATP-シトラトリアーゼの活性を阻害できる。

【0017】その酵素の重要性は、脂質およびコレステロール合成に必要なコエンザイムAプールを維持する能力に起因する。炭水化物からコレステロールおよび脂肪酸の合成に導くシトラトリアーゼにより触媒される酵素反応は、ヒドロキシエン酸により阻害され、それは脂質合成の減少と共に、肝臓におけるグリコーゲンの形で炭水化物の大量の蓄積を導く(Berkhout T. A., Biochem. J. 48, 6, 1990; Triscari Y., Sullivan A. C., Lipids 12, 357, 1976; Watson Y. A., Fang M., Arch. Biochem. Biophys. 135, 209, 1969)。

【0018】従って、L-カルニチンおよびヒドロキシエン酸の両方とも、異なる機構で脂質代謝に作用することができる：一方のL-カルニチンは脂肪酸の酸化およびミトコンドリア内利用を促進し、トリグリセリドの蓄積を防止し、他方、ヒドロキシエン酸はその実際の合成を防止する(Lowenstein Y. M., J. Biol. Chem. 246, 629, 1971; Hood R. L., Comp. Biochem. Physiol. 81B, 667, 1985)。

【0019】しかしながら、我々が非常に驚き、予期せずに、証明したものは、これらの2つの化合物を組み合わせ、またはそれらを整合投与することによって、エネルギー代謝および脂質代謝において得ることができる、相乗効果である。

【0020】L-カルニチンまたはその誘導体およびヒドロキシエン酸またはバントテン酸またはそれらの誘導体の整合使用により得られる予期しない相乗効果は、多くの研究で、実際、この組み合わせが、心血管疾患の処置および脂肪の異常形成および蓄積の予防のために、組織からの脂質およびコレステロールの除去の促進に有利に使用できることが示唆されるようになる程度まで証明されている。

【0021】今日まで行われている研究は、2つの化合物の整合使用が、アテローム硬化症の形成およびその組

10

20

30

40

50

織への浸潤ならびにコレステロールおよびトリグリセリドの形成の阻害に驚くほど有効であることの証明を示す。この組み合わせにより誘導される抗コレステロール血症(anticholesterolaemic)および高脂質不全血症(antidyslipidaemic)作用に加えて、本研究は食欲の減少および食物消費の減少、続く体重減少もまた明らかにした。

【0022】従って、本新規医薬組成物は、例えば、アテローム硬化症、高コレステロール血症および心血管系疾患のような組織中の高濃度のコレステロールおよび脂質に関連するすべての疾患の予防および処置ならびに肥満の処置に使用できる。

【0023】L-カルニチンまたはその誘導体の一つとヒドロキシエン酸またはその誘導体の一つの組み合わせにより得ることができる驚くべき相乗効果の証拠の見地から最も明白な研究の結果であるが、毒物学的結果を下記に報告する。これらの研究で報告されるデータは、本新規組成物で得ることができる予期されない活性の促進、しかも、アテローム硬化症、高コレステロール血症、肥満および心血管系疾患のような脂質代謝障害に関連する多くの疾患の予防または治療のための薬学、飲食および栄養分野におけるこの活性由来の重要な実的適用を証明する。

【0024】毒性

L-カルニチンまたはその誘導体とヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジアの抽出物(大まかに30%ヒドロキシエン酸濃度)を、高濃度の一回投与量で投与して行った試験で、本新規組成物の良好な耐性が証明されている。実際に、高用量のL-カルニチンまたはその誘導体(1g/kg)を、高用量のヒドロキシエン酸カルシウム(1g/kgまで)またはガルシニア・カンボジアヒドロキシエン酸抽出物(2g/kg)を、本発明の組成物が取ることができる種々の存在形態の投与に関する明らかな毒性の徴候なしに、経口でウィスターラットに投与できる。本組成物の良好な耐性は、また雄ウィスターラットおよびマウスの両方における連続3カ月の餌と一緒に製品の長期間経口投与により確立されている。

【0025】実験的肥満ラットにおける試験

約2カ月の雄ウィスターラットに脂肪原餌(50%グルコース、20%カゼイン、4%セルロース、5%塩混合物、1%ヘーゼルナッツ油、18%澱粉、1%ビタミン混合物)を食べさせた。この餌を、その中の一つが対照として働くグループであり他のグループにおいては、餌をヒドロキシエン酸カルシウム(1%-2%)またはガルシニア・カンボジア抽出物(2%-4%)またはL-カルニチン(2%-4%)またはアセチル L-カルニチンまたはプロビオニル L-カルニチンの同量を一緒に食べさせ、またはこれらの製品の同量の種々の組み合わせと共に食べさせる、異なるグループのラットに連続15

日間食べさせた。15日間の処置の最後に、餌消費量を処理ラット対照で比較し、体重、血清トリグリセリドおよび副腎丸脂肪の増加を測定した。

【0026】餌消費結果

脂肪原餌の処置の15日間、毎日の餌消費の実質的減少が、ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物で処置した動物において検出された。一方、L-カルニチン、プロビオニル L-カルニチンまたはアセチルL-カルニチンで処置したラットは、対照と比較して変化がなかった。しかしながら、餌消費の減少は、ヒドロキシエン酸カルシウム+L-カルニチン、アセチル L-カルニチンおよび特にプロビオニル L-カルニチンとの組み合わせで処理したグループにおいて、ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物で処理したラットで検出されたものと比較してさえ、最も有意であった。

【0027】一方、最も高濃度のヒドロキシエン酸カルシウムでは、最初の値18.8gから、15日の処置の後15.1gに減少し、低用量での対応する値は、19.2gと17.1gであった。

【0028】L-カルニチン、アセチル L-カルニチンおよびプロビオニル L-カルニチンで検出された有意ではない変化は、これらの製品を、ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の低用量と組み合わせた場合でさえ、より有意になる。

【0029】ヒドロキシエン酸カルシウムとプロビオニル L-カルニチンの低濃度の組み合わせで処理した動物において、例えば、これは18.4gから13.2gへの餌消費の減少を導き、従って餌摂取の減少における効果の有効性を証明する。同様に、より限定して、効果の割合は、種々のカルニチンとガルシニア・カンボジア抽出物の組み合わせのデータで観察される(表1)。

【0030】体重結果

体重増加がまたヒドロキシエン酸カルシウムの投与により、投与量に依存して減少する。これらの試験では、また、カルニチン単独では有意な変化は検出されないが、カルニチンをヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物と組み合わせた場合、非常に有意な変化が観察される。ヒドロキシエン酸カルシウム+カルニチンの組み合わせで処理した動物グループにおいて、体重増加の減少は、最も高い投与量のヒドロキシエン酸カルシウム単独の投与で得られたよりも更に大きい(表2)。

【0031】血清トリグリセリドおよび副腎丸脂肪結果カルニチンとヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の有効な相乗効果は、脂肪原餌のラットにおける血清トリグリセリドおよび副腎丸脂肪値に関する結果により明白に証明される。15日間の処理の後、実際に、両方のパラメーターの減少における強力な効果が、カルニチン+ヒドロキシエン酸カルシ

ウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の組み合わせで処置した動物のグループで観察できた。カルニチンの中で、最も有効なものはプロビオニル L-カルニチンであり、ヒドロキシエン酸カルシウムと組み合わせた場合、血清トリグリセリドおよび副腎丸脂質の両方を、実際に正常レベルに維持する(表3)。

【0032】実験的高トリグリセリド血症

これらの試験において、雄ウィスターラット血清トリグリセリド上昇を、L. A. V. Carlson (J. Atheroscler. Res. 8, 667, 1968; Atherosclerosis 16, 349, 1972) が記載の方法に従い、フルクトースの経口投与の手段により誘発させた。フルクトース3gの投与前の5日間、グループに分けたラットを、異なった用量のL-カルニチンまたはその誘導体またはヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジアと一緒に、またはこれらの製品の種々の組み合わせで処置した。

【0033】次いで、これらの製品の投与を、フルクトース投与2時間前および5時間後に繰り返し、すべての動物を殺した。次いで、トリグリセリド検定を、R. K. Donabedian (Clin. Chem. 20, 632, 1974) の方法に従って行った。これらの試験で得られた結果は、フルクトース誘発高トリグリセリド血症はカルニチンの投与により変化しないが、一方ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の投与により減少されることを証明する。しかしながら、高トリグリセリド血症減少効果は、ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物をカルニチンと組み合わせた場合に、有意に増加および促進される。促進効果は全てのカルニチンで見られるが、プロビオニル L-カルニチンの場合が最も著しい。

【0034】実験的アテローム硬化症試験

アテローム硬化症血管病変を、実験的に、M. R. Malinow (Atherosclerosis 48, 105, 1983) の方法に従い、アテローム原性餌(餌の24%カゼイン、10%綿実油、5%塩、60%糖、1%コレステロール、ビタミンD₂ 200mU ST/g)を、連続6週間、種々のグループの雄ラットに食べさせることにより誘発し、カルニチン+ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の組み合わせが、抗アテローム原性効果の有意な促進をできることが示されている。

【0035】これは、腹部大動脈の厚さおよび重症度に応じた1から5の得点を用い、スゲンIVにより誘発される染色強度で評価した。この評価の手段により、L-カルニチンおよびヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア抽出物の両方がアテローム硬化症の重症度を軽減できることが明らかに証明された。しかしながら、これらの病変の発生は、これらの製品の組み合わせで処理した動物グループにおいて、完全除去のレベルまで実質的に阻害される。

【0036】アテローム硬化症病変の発生は、ヒドロキ

シエン酸カルシウムとプロビオニル L-カルニチンの組み合わせにより、特に完全に阻害された。これらの試験において、また、従って、カルニチンとヒドロキシエン酸カルシウムの強い相乗作用が証明される。

【0037】実験的高コレステロール血症試験

C. R. Sirtori (Atherosclerosis 26, 78, 1977) 記載の方法に従い、餌で誘発した高コレステロール血症のウィスターラットで行った試験結果は、ヒドロキシエン酸カルシウム+カルニチンの、コレステロール値減少における驚くほど有意な促進効果をまた確認する。L-カルニチン処置、ヒドロキシエン酸カルシウムまたはガルシニア・カンボジア処置またはこれらの製品の組み合わせの処置は、高コレステロール血症誘発餌と共に開始し、連続6週間続けた。この期間の最後、これらの検定を対照動物および処置動物の血清で、P. Roschlan (Clin. Chem. Clin. Biochem. 12, 403, 1975) が記載の方法に従い評価した。観察された全コレステロール値は、ヒドロキシエン酸カルシウム処置およびガルシニア・カンボジア抽出物処置のいずれによっても明瞭な減少程度を示した。特に、正常コレステロール血症値が、ヒドロキシエン酸カルシウム+カルニチンの組み合わせ処置の動物では維持され、従って、本発明の新規組成物を特徴付けるこれらの二つの化合物の著しい相乗効果を証明する。以下の非限定的実施例は、本発明の幾つかの組成物を説明する。

【0038】

【実施例】

| | |
|-------------------|-------|
| 1) L-カルニチン | 500mg |
| 2) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 3) アセチル L-カルニチン | 500mg |
| 4) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 5) プロビオニル L-カルニチン | 500mg |
| 6) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 7) イソバレリル L-カルニチン | 500mg |
| 8) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 9) バレリル L-カルニチン | 500mg |
| 10) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 11) プチリル L-カルニチン | 500mg |
| 12) ヒドロキシエン酸カルシウム | 300mg |
| 13) L-カルニチン | 500mg |
| ガルシニア・カンボジア抽出物 | 500mg |
| (30%ヒドロキシエン酸) | |

- 8) アセチル L-カルニチン.....500mg
 ガルシニア・カンボジア抽出物.....500mg
 (30%ヒドロキシクエン酸)
 9) プロピオニル L-カルニチン.....500mg
 ガルシニア・カンボジア抽出物.....500mg
 (30%ヒドロキシクエン酸)
 10) イソバレリル L-カルニチン.....500mg
 ガルシニア・カンボジア抽出物.....500mg
 (30%ヒドロキシクエン酸)
 11) バレリル L-カルニチン.....500mg
 ガルシニア・カンボジア抽出物.....500mg
 (30%ヒドロキシクエン酸)
 12) ブチリル L-カルニチン.....500mg
 ガルシニア・カンボジア抽出物.....500mg
 (30%ヒドロキシクエン酸)
 13) L-カルニチン500mg、ヒドロキシクエン酸カルシウム300mg、ベータカロテン12500I.V.、ビ*

- *タミンB₂ 15mg、ビタミンC100mg、ビタミンD₃ 200I.V.、ビタミンB₁₂ 1.5mcg、葉酸200mcg、ビタミンE10mg、鉄(FeSO₄として)32mg、マンガン(MnSO₄として)5mg、亜鉛(酢酸Znとして)5mg、リン(Na₂HPO₄として)25mg、モリブデン7.5mg、カリウム7.5mg、クロム15mcg、セレン40mcg
 14) L-カルニチン.....1.223g
 10) バンテチン.....0.500g
 メチル-p-ヒドロキシ安息香酸.....0.015g
 ソルビトール.....1.000g
 サッカリン酸ナトリウム.....0.060g
 クエン酸.....0.120g
 水酸化ナトリウム.....0.032g
 サクランボ(bigarde)香味料.....0.050g
 オレンジ香味料.....0.010g
 純水.....10mlに合わせる

20 【0039】

【表1】

動物当たりの平均一日当たりの摂取量(g)

| | 処置前 | 15日後 |
|---|-----------|-----------|
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1g/餌100g) | 19.2±0.65 | 17.1±0.35 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(2g/餌100g) | 18.8±0.44 | 15.1±0.46 |
| L-カルニチン(2g/餌100g) | 17.3±0.35 | 18.1±0.50 |
| L-カルニチン(4g/餌100g) | 18.4±0.61 | 17.8±0.41 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 18.6±0.39 | 18.4±0.44 |
| アセチル L-カルニチン(4g/餌100g) | 16.2±0.41 | 18.8±0.57 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 17.7±0.56 | 17.1±0.38 |
| プロピオニル L-カルニチン(4g/餌100g) | 18.2±0.44 | 18.5±0.48 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 17.9±0.34 | 16.8±0.44 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1g/餌100g)+L-カルニチン(2g/餌100g) | 18.9±0.61 | 14.4±0.50 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1g/餌100g)+アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 19.1±0.58 | 14.8±0.64 |
| ヒドロキシクエン酸カルシウム(1g/餌100g)+プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 18.4±0.49 | 13.2±0.53 |
| L-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 18.1±4.7 | 15.9±4.1 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 18.8±3.9 | 16.2±4.9 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 18.1±4.8 | 14.4±4.7 |

【0040】

※ ※【表2】

15日処置後の体重増加

| 対照 | 最終体重増加(g) |
|--|-----------|
| 対照 | 62.8±3.5 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g) | 46.8±4.1 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/餌100g) | 38.9±3.8 |
| Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 56.2±4.9 |
| Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 54.5±5.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 80.4±7.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 80.1±6.1 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 62.4±3.9 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 58.7±3.7 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 51.4±3.3 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 28.7±4.4 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 31.6±3.9 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 24.4±2.8 |
| Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/餌100g) | 38.6±3.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 36.8±4.4 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 34.8±6.5 |

【0041】

* * 【表3】

15日処置後の血清トリグリセリドおよび副睾丸脂肪

| 対照 | トリグリセリド (mg/100ml) | 副睾丸脂肪(g) |
|--|-----------------------|-----------|
| 対照 | 94.68±6.6 | 4.65±0.41 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g) | 76.84±6.9 | 3.91±0.36 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/餌100g) | 73.66±7.1 | 3.32±0.39 |
| Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 92.55±7.7 | 4.21±4.1 |
| Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 90.44±6.8 | 4.34±2.9 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 95.81±8.2 | 4.10±3.8 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 90.8±7.5 | 4.15±3.5 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 88.4±8.16 | 4.19±4.4 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(4g/餌100g) | 82.7±6.6 | 4.0±5.6 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 80.4±7.3 | 3.85±3.5 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 71.5±6.7 | 3.25±2.9 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 68.2±5.5 | 3.0±2.7 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g) | 60.5±7.4 | 2.25±2.2 |
| Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/餌100g) | 75.4±3.1 | 3.50±3.1 |
| アセチル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 72.3±4.4 | 3.25±4.3 |
| プロピオニル Ｌ-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 70.3±5.6 | 2.95±3.8 |

【0042】

※ ※ 【表4】

実験的誘発高トリグリセリド血症試験(mg/100ml)

| | |
|--|-----------|
| 対照 | 195.8±9.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg) | 170.6±8.5 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/Kg) | 145.5±8.5 |
| L-カルニチン(0.5g/Kg) | 190.4±9.6 |
| L-カルニチン(1g/Kg) | 190.8±8.6 |
| アセチル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 191.2±9.1 |
| アセチル L-カルニチン(1g/Kg) | 188.4±5.5 |
| プロピオニル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 184.2±6.8 |
| プロピオニル L-カルニチン(1g/Kg) | 180.4±7.9 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg) | 170.6±5.4 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ L-カルニチン(0.5g/Kg) | 125.8±9.1 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ アセチル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 120.4±8.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(0.5g/Kg)+ プロピオニル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 108±9.4 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ L-カルニチン(0.5g/Kg) | 145.4±8.6 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ アセチル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 140.4±7.4 |
| ガルシニア・カンボジア(0.5g/Kg)+ プロピオニル L-カルニチン(0.5g/Kg) | 125±8.5 |

【0043】

* * 【表5】

実験的誘発高コレステロール血症における試験(全コレステロールmg/dl)

| | |
|--|------------|
| 対照 | 92.5±4.4 |
| 高コレステロール血症対照 | 270.5±10.4 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g) | 186.6±9.6 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(2g/餌100g) | 180.5±8.1 |
| L-カルニチン(2g/餌100g) | 270.4±5.1 |
| L-カルニチン(4g/餌100g) | 260.6±4.4 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 266.7±7.7 |
| アセチル L-カルニチン(4g/餌100g) | 255.4±9.4 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 250.6±10.1 |
| プロピオニル L-カルニチン(4g/餌100g) | 235.3±9.6 |
| ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 250.7±4.7 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ L-カルニチン(2g/餌100g) | 155.8±8.8 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ アセチル L-カルニチン(2g/餌100g) | 150.5±7.1 |
| ヒドロキシエン酸カルシウム(1g/餌100g)+ プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g) | 110.6±6.6 |
| L-カルニチン(2g/餌100g)+ガルシニア・ カンボジア(4g/餌100g) | 179.6±9.6 |
| アセチル L-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 165.9±8.9 |
| プロピオニル L-カルニチン(2g/餌100g)+ ガルシニア・カンボジア(4g/餌100g) | 155.5±6.8 |